

熱希釈法による心拍出量測定時の循環変動に関する実験的研究

西 川 俊 昭

札幌医科大学麻酔学講座 (主任 高橋長雄 教授)

Experimental Study on Hemodynamic Changes Associated with Cardiac Output Measurement by the Thermodilution Method

Toshiaki NISHIKAWA

Department of Anesthesiology, Sapporo Medical College

(Chief : Prof. T. Takahashi)

Effects of cold injectate (5% dextrose solution) on the hemodynamics were studied in anesthetized dogs. Hemodynamic parameters (heart rate, systemic and pulmonary arterial pressure, and right atrial pressure) and electrocardiogram were recorded continuously before and after injectates (10, 5, and 3 ml iced, 10 ml room temperature, and 10 ml 37°C) were rapidly administered into the right atrium. To clarify the mechanism of heart rate slowing induced by cold injectate, the continuous measurement of temperature of the sinoatrial node region was performed, and the hemodynamic responses to cold tracer after autonomic blockade (cervical vagotomy or intravenous atropine and stellate ganglionectomy or intravenous propranolol) were also evaluated. Further study was undertaken in order to investigate whether alterations in pulmonary or aortic blood flow are responsible for changes in pulmonary or systemic arterial pressure in both normally innervated and denervated dogs. Blood flows were measured continuously by an electromagnetic flowmeter. The results obtained were as follows:

- 1) Heart rate decreased after the administration of injectate in a temperature-dependent manner.
- 2) A close correlation was obtained between heart rate slowing and falls in myocardial temperature of the sinoatrial node region.
- 3) Parasympathectomy or sympathectomy had little effect upon heart rate slowing.
- 4) Systemic and pulmonary arterial pressure showed a triphasic change, i. e., a slight increase during injection, a pronounced decrease at slowing of heart rate, and a re-increase during recovery of heart rate. In contrast, right atrial pressure increased slightly during injection and slowing of heart rate.
- 5) Both pulmonary and aortic blood flows increased slightly during injection, then decreased markedly at slowing of heart rate, followed by increases during recovery of heart rate.
- 6) Sympathectomy augmented the depressor responses at slowing of heart rate, though parasympathectomy had the opposite influence.

Abbreviations:

ABF: aortic blood flow

ECG: electrocardiogram

HR: heart rate

MAP: mean arterial pressure

MPAP: mean pulmonary artery pressure

PAP: pulmonary artery pressure

PBF: pulmonary blood flow

RAP: right atrial pressure

RT: room temperature

SA node region: sinoatrial node region

SAP: systemic arterial pressure

These results suggest that slowing of heart rate after cold injectate is primarily due to the direct cooling of the sinoatrial node, but not vagal mediated reflex. Autonomic nervous activities may modulate the responses elicited by cold injectate. Finally, changes in pulmonary blood flow elicited by cold injectate, even if transiently or to a certain extent, can lead to an erroneous estimation of cardiac output by the thermodilution method.

(Received November 10, 1986 and accepted November 26, 1986)

Key words : Blood flow, Cardiac output, Thermodilution determination, Heart rate, Hypothermia

1 緒 言

熱希釈法による心拍出量測定は、既知量の冷却液を右心房から注入し、それに伴う血液の温度変化をサーミスターにより肺動脈で検出して、熱希釈曲線（温度—時間曲線）を描く事によって求める方法である。1954年、Fegler¹⁾によって初めて紹介されて以来、その精度及び再現性がFickの直接法や色素希釈法に匹敵し、インジケーターの再循環がないため短時間での繰返し測定可能、かつ簡便であるなど後者二法より利点が多いため、臨床医学や動物実験に広く用いられている²⁻⁶⁾。

古くはFegler¹⁾が冷却液注入後に心拍数の減少、体血圧、肺動脈圧及び右心房圧の変動を認めているが、その機序は解明されていない。さらに冷却液自体が血流に変化を与え得るとの示唆はあるが、その程度は微々たるものとして、今日まで特に問題にされずに来た。しかし最近、冷却液注入時及び注入直後に心拍数減少^{7,8)}、体血圧及び肺動脈圧の低下⁷⁾、不整脈^{9,10)}等の循環変動の発生が報告されるようになった。この内、冷却液注入時及び直後の心拍数減少は、いかなる機序によるものなのかに関して詳細に検索した報告はない。

従来から熱希釈法による心拍出量測定値に影響する種々の因子として、陽圧呼吸、冷却液の注入様式、急速輸液等が報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。ところが、インジケーターとしての冷却液自体が心肺循環の変動をきたし、心拍出量測定値に影響を与え得る事を明確に示した報告は見当たらない。冷却液自体による血流変動を示唆したFegler¹⁾、Evonuk *et al.*¹⁵⁾の報告及び局所的熱希釈法による血流変化を示したFronek and Ganz¹⁶⁾の報告はあるものの、これまで冷却液の肺血流に及ぼす影響に関する知見はない。熱希釈法による心拍出量測定は約20秒あるいはそれ未満^{2,3,10)}、臨床的には僅か4~10拍動¹⁷⁾という比較的短時間内に熱希釈曲線より単位時間当りの右心駆出血流量（肺動脈血流量）を算出する方法であるが、冷却液自体が心拍及び肺動脈血流の変化を惹起させるとすれば、それが一過性であるにせよ、

その様な血流変化は熱希釈曲線を変え、心拍出量算出上に誤差発生の要因となり得る事が危惧される。

他方、心拍出量測定値の再現性を高めるためにはインジケーターとしての冷却液の注入液量を増し、より低温のものが好ましいとされ、臨床的に検討されている^{18,19)}。しかし、注入液量を増し、その温度を低くする程、循環変動の著しくなる事が懸念される。

以上の観点から、冷却液の右心房内急速投与時の循環変動及びその機序を解明するため、サイアミラル浅麻酔下の雑種成犬にて以下の実験を行った。まず冷却液注入時の心拍数減少が洞房結節の冷却によるのか、右心房内圧の急激な上昇によるのか、あるいは迷走神経及び交感神経を介する反射なのかを検討するために、各種温度及び量の注入液投与時の洞房結節部位の心筋温度及び右心房内圧を測定し、自律神経遮断後においても冷却液注入時の心拍数変化を観察した。次に体血圧及び肺動脈圧の変化が、大動脈及び肺動脈血流変動に起因するものなのか、しかも、その変動が注入液の温度及び量に依存するのかを検討した。最後に、冷却液注入後の心拍数減少時の循環変動において、どの程度、心臓交感神経が関与しているかを検討するため、交感神経遮断前後の冷却液投与時の循環変動を観察した。

2 実験方法

2.1 実験動物

体重7~13 kgの雑種成犬40頭を用いた。実験終了後、心腔内及び肺動脈内にフィラリアの存在しない事を確認した。実験動物は実験操作により以下のごとく区分した。

2.1.1 上記40頭中20頭を対象とし、循環パラメーター（体血圧、心拍数、肺動脈圧及び右心房圧）の注入液の温度かつ量による変化の差異を検討した。この内7頭においては肺動脈及び大動脈血流の変動を、12頭において頸部迷走神経切断後、及び7頭においてはアトロピン投与後の冷却液注入時の循環変動を観察した。さらに洞房結節部位の心筋温度を10頭にて測定し

た。

2.1.2 他の20頭においては、交感神経遮断（両側星状神経節切除：8頭、プロプラノロール投与：12頭）前後の冷却液に対する循環変動の差異を検討し、肺動脈及び大動脈血流測定も同時に行った。

2.2 麻酔及び標本作製

前足静脈よりペントバルビタール 30 mg/kg の投与にて麻酔導入した後、気管内挿管し、動物用従量式人工呼吸器（アイカ、R-60）を用い、空気+酸素（2~5 L/分）で人工換気した。呼吸は動脈血酸素分圧 80 mmHg 以上、動脈血炭酸ガス分圧 35~40 mmHg を保つ様に調節呼吸とした。麻酔は前足静脈よりサイアミラル 2 mg/kg/時の持続静脈内投与にて維持し、不動化のためバンクロニウム 0.1 mg/kg を適宜静脈内投与した。なお、全ての皮膚切開には局所麻酔薬（1%リドカイン 5~10 ml）を併用した。

まずカテーテルを右外頸静脈より挿入し、その先端が上大静脈と右心房の境界部に位置する様に留置し、先端の位置は開胸後、触診にて確認した。これを輸液ルート（乳酸加リンゲル液 2 ml/kg/時）及び冷却液（5%ブドウ糖液）注入用とした。心電図（II誘導、以下 ECG）は皮下に刺入した針電極にてモニターし、心拍数（以下、HR）はカルディオタコメーターにて連続測定した。大腿動脈には連続的体血圧（以下、SAP）測定用と動脈血ガス分析のためのカテーテルを挿入した。次に、スワンガンツカテーテルを大腿静脈より挿入し、その先端を肺動脈に進め、連続的肺動脈圧（以下、PAP）測定用とした。さらに、左外頸静脈を介して右心房内にカテーテルを留置し、連続的に右心房圧（以下、RAP）を測定した。なお、全ての圧測定には Statham P23ID トランスデューサー（グールド）を用いた。測定中、体温は中部食道に留置した温度計プローブ（トップ）にてモニターし、36.0~38.5℃を保った。また、重炭酸ナトリウムを適宜静脈内投与し代謝性アシドーシスを補正した。

2.3 測定

2.3.1 SAP, HR, PAP, RAP の測定

20頭の雑種成犬を対象とし、手術操作終了後、少なくとも30分間、循環状態が安定するまで待った。注入液の右心房内急速投与時における循環パラメーターの変動が、注入液の温度または容量に依存するのかを検討するため、温度及び容量の異なる5%ブドウ糖液の急速注入時の循環変化を観察した。すなわち、0~2℃の氷冷液 10 ml、5 ml、3 ml、22~27℃の室温液（以下、RT液）10 ml、及び37℃液 10 ml の計5種の注入液を、そ

の先端が上大静脈と右心房の境界部位に留置した右外頸静脈ルートより用手的に急速投与し、ECG, SAP, HR, PAP, 及びRAPを同時連続測定し、ポリグラフ（日本光電、RM-6000）に記録した。各種注入液について同操作を3回繰返し行い、10、5、及び3 ml 注入液投与に要した時間はそれぞれ8、4、及び2秒以内であった。なお、37℃10 ml 液は10 ml 注射器に5%ブドウ糖液を満し、37℃に設定された加温槽にて温め作製した。

2.3.2 肺動脈及び大動脈血流の測定

雑種成犬7頭において、冷却液の肺動脈血流（以下、PBF）及び大動脈血流（以下、ABF）に及ぼす影響を検討した。第四肋間にて左開胸した後、心膜を切開し、肺動脈本幹及び上行大動脈を周囲の脂肪及び結合組織より剝離した。直径10~12 mmの電磁血流計プローブ（日本光電、FC型）を肺動脈本幹及び上行大動脈に装着し、連続的血流測定用とした。プローブは装着前、0.9%食塩水にて較正を行い、血流量は矩形波電磁血流計（日本光電、MFV-1200）にて測定した。2.3.1と同様に氷冷液 10 ml、5 ml、3 ml、RT液 10 ml 及び37℃液 10 ml 急速注入し、肺動脈及び大動脈血流変化を他の循環パラメーターとともに連続測定記録した。

2.3.3 Sinoatrial node region（以下、SA node region）の心筋温度測定

雑種成犬10頭を対象として冷却液注入時のHR減少がSA node regionの心筋温度低下に起因するのかを検索するため、冷却液注入時のSA node regionの心筋温度を連続測定し、HR減少との関連を検討した。第四肋間にて右開胸し、心膜切開後、針型心筋温度測定用プローブ（テルモ）をSA node regionの右心房筋に深さ約0.5 mm刺入し、これを温度計（テルモ、コアテンプ CTM-201）に接続し心筋温度変化を他の循環パラメーターとともに連続測定記録した。注入液は氷冷液 10 ml、RT液 10 ml、及び37℃液 10 ml の3種で、各温度のブドウ糖液の注入は3度ずつ行った。また10頭中7頭においては、氷冷液 5 ml 及び3 ml 注入時のSA node regionの心筋温度も測定した。HRの減少とSA node regionの心筋温度低下との相関を検討するため、各注入毎の心筋温度低下とHR減少の最大変化値を各々X軸及びY軸にプロットし、これより両者の相関関係と回帰直線を最少二乗法にて求めた。

2.3.4 副交感神経遮断の効果

冷却液注入時のHR減少などの循環変動が迷走神経を介する反応なのかを検討した。まず雑種成犬12頭においては、頸部にて頸動脈鞘内に存在する迷走交感

神経幹を両側とも剥離した後、まず右迷走交感神経幹を切断した。循環状態の安定を待った後、氷冷液 10 ml 注入時の SAP, HR, PAP, 及び RAP の変化を観察した。次に左迷走交感神経幹切断後にも同様な測定を行った。氷冷液 10 ml の注入は右及び両側迷走交感神経幹切断後、各々 3 度ずつ行い、切断前の氷冷液 10 ml に対する循環変化と比較した。さらに他の 7 頭においては、アトロピン 0.5 mg/kg の単独静脈内投与後にも同様な測定を行い、投与前の変化と比較した。

2.3.5 交感神経遮断の効果

冷却液注入時の HR 減少及び、それに伴う SAP, PAP, RAP, ABF, 及び PBF の変化において、心臓交感神経活動がいかなる影響を及ぼしているかを雑種成犬 20 頭にて検討した。すなわち、冷却液注入時の HR 減少が交感神経を介する現象なのか、さらには HR 減少時の循環変動において心臓交感神経活動がどの程

度寄与しているかを検討するために交感神経遮断前後の反応を比較した。雑種成犬 8 頭においては両側星状神経節切除にて、12 頭においてはプロプラノロール静脈内投与にて心臓交感神経遮断状態を作製した。胸骨正中縦切開にて両側開胸後、星状神経節を周囲の結合組織から剥離し、両側とも完全に取り去った。心臓交感神経活動の減弱あるいは消失は頸動脈洞反射にて確認した。すなわち、60 秒間両側の総頸動脈を完全閉塞した際の体血圧及び心拍数の上昇が両側星状神経節切除前に比較し、抑制ないしは消失した事を確めた。一方、プロプラノロールは 1 mg/kg を単独静脈内投与した。プロプラノロールの同投与量はイソプロテレノール 4 μ g/分の持続投与による循環作用を抑制する事を確認した。心臓交感神経遮断後、氷冷液 10 ml 注入時の循環変化を測定し、これと遮断前における反応とを比較した。さらに両側星状神経節切除群 8 頭及びプロブ

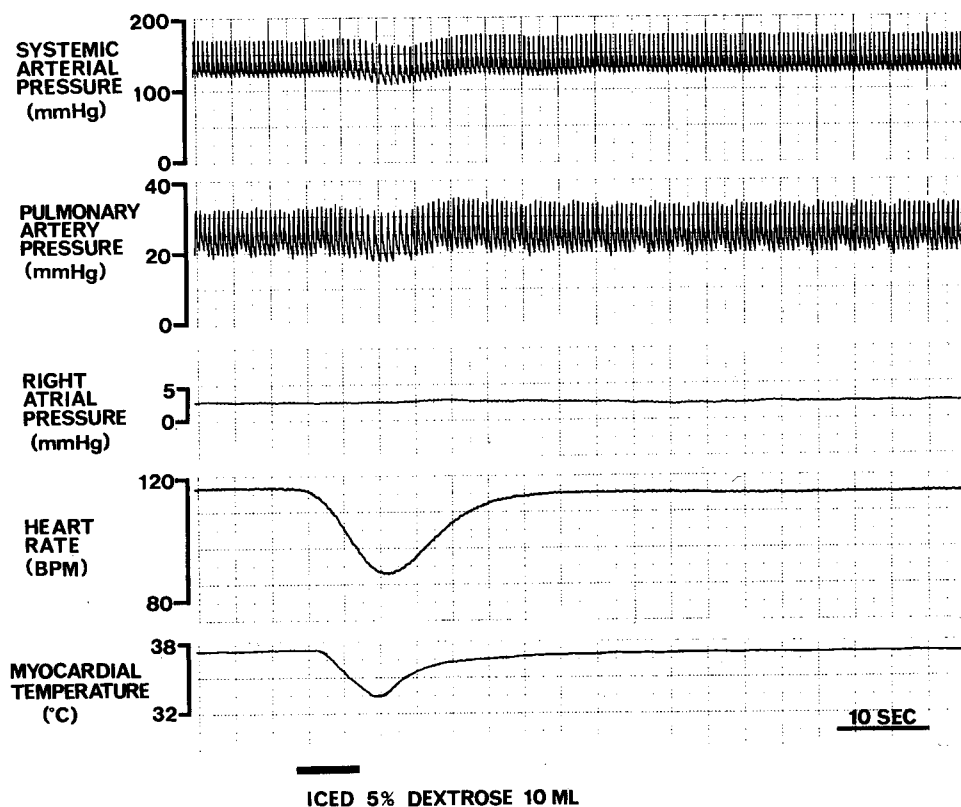


Fig. 1 Representative polygraph tracings of systemic arterial pressure, pulmonary artery pressure, right atrial pressure, heart rate, and myocardial temperature of the sinoatrial node region after an administration of 10 ml iced injectate (5% dextrose). Transient simultaneous decreases in heart rate and myocardial temperature of the sinoatrial node region, accompanied by reductions in systemic and pulmonary arterial pressure are observed.

ラノロール投与群 12 頭中 8 頭においては、氷冷液 10 ml 注入時の PBF 及び ABF の変化をも連続測定記録した。なお、氷冷液 10 ml の投与は心臓交感神経遮断前後において、各々 3 度ずつ行った。

2・4 測定値の処理

全ての循環パラメーターは記録用紙速度 2.5 mm/秒にて連続記録した。HR は注入前の対照値と、注入後の最大変化値を求めた。他の循環パラメーターは注入前の対照値と以下の 3 時点での最大変化値を求めた。つまり、注入中、HR 減少中及び HR 回復過程での最大変化値を記録用紙より求めた。血圧は収縮期圧及び拡張期圧を記録紙より求め、平均血圧は拡張期圧に脈圧の 1/3 を加え算出した。

Table 内の n は注入合計回数を示し、値は平均±標準誤差 (SEM) で示した。統計処理は Student の t 検定で行い、 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意とした。

3 成 績

Fig. 1 は氷冷液 10 ml 注入前後における SAP, PAP, RAP, HR, 及び SA node region の心筋温度変化を示す典型的な一例である。氷冷液注入直後より

HR の減少及び SA node region の心筋温度低下が出現し、HR 減少時には SAP 及び PAP の低下も認められた。

3・1 HR の変化

HR はほぼ全例で減少し、Table 1 に示したごとく平均 3~21 拍/分、対照値より 1.6~14.0% 低下した。HR は氷冷液 10 ml, 5 ml, 及び 3 ml 注入開始後、 8.5 ± 0.1 秒、 6.0 ± 0.1 秒、 5.1 ± 0.1 秒で最大変化を示し、 50.8 ± 5.5 秒、 30.9 ± 2.7 秒、 19.0 ± 1.3 秒で対照値に戻った。一方、RT 液 10 ml/ 及び 37℃ 液 10 ml の注入開始後、HR の減少は 8.1 ± 0.1 秒、 7.9 ± 0.1 秒で最大となり、 30.1 ± 2.8 秒及び 25.4 ± 2.5 秒で注入前値に回復した。HR 減少程度は氷冷液 10 ml と RT 液 10 ml 間及び氷冷液 10 ml と 37℃ 液 10 ml 間で統計学的有意差 ($p < 0.01$) を認めた。また、氷冷液 10 ml と 5 ml 及び 3 ml 間にも有意差 ($p < 0.05$) を認め、HR の減少程度は注入液の温度かつ量依存性であった。

3・2 SAP の変化

SAP は冷却液投与中、対照値より軽度上昇し、HR 減少時に対照値より低下し、HR 回復時には対照値より再び上昇した (Table 2)。HR 減少時の SAP の低下程

Table 1 Changes of heart rate ($n = 60$).

Injectate (5% dextrose)	Iced			RT 10 ml	37℃ 10 ml
	10 ml	5 ml	3 ml		
Control	151 ± 3	150 ± 3	151 ± 3	150 ± 2	150 ± 3
Maximal Changes	$130 \pm 3^*$	$139 \pm 3^{**}$	$143 \pm 2^{**}$	$141 \pm 2^{*†}$	$147 \pm 2^{*†}$

Values are mean±SEM (bpm).

n=total number of injections (three times in each dog).

* $p < 0.01$ vs Control.

† $p < 0.05$ vs Iced 10 ml.

‡ $p < 0.01$ vs Iced 10 ml.

Table 2 Changes of systemic arterial pressure ($n = 60$).

Injectate (5% dextrose)			Control	Injection	Slowing of HR	Recovery of HR
Iced	10 ml	S	147 ± 1	$151 \pm 1^*$	$141 \pm 1^*$	$154 \pm 1^*$
		D	101 ± 1	101 ± 1	$93 \pm 1^*$	$106 \pm 1^*$
		M	116 ± 1	$118 \pm 1^*$	$108 \pm 1^*$	$122 \pm 1^*$
	5 ml	S	147 ± 1	$151 \pm 1^*$	$143 \pm 1^*$	$151 \pm 1^*$
		D	100 ± 1	$101 \pm 1^*$	$95 \pm 1^*$	$103 \pm 1^*$
		M	116 ± 1	$118 \pm 1^*$	$111 \pm 1^*$	$119 \pm 1^*$
	3 ml	S	147 ± 1	$150 \pm 2^*$	$144 \pm 1^*$	$150 \pm 1^*$
		D	100 ± 1	101 ± 1	$96 \pm 1^*$	$102 \pm 1^*$
		M	115 ± 1	$117 \pm 1^*$	$112 \pm 1^*$	$117 \pm 1^*$
RT	10 ml	S	146 ± 1	$150 \pm 1^*$	$144 \pm 1^*$	$151 \pm 2^*$
		D	101 ± 1	$102 \pm 1^*$	$97 \pm 1^{**}$	$103 \pm 1^*$
		M	116 ± 1	$117 \pm 1^*$	$113 \pm 1^{**}$	$119 \pm 1^*$

Values are mean±SEM (mmHg).

n=total number of injections (three times in each dog).

S=systolic; D=diastolic; M=mean.

* $p < 0.01$ vs Control.

† $p < 0.05$ vs Iced 10 ml.

度は、注入液の温度及び量依存の傾向を示し、氷冷液 10 ml と RT 液 10 ml 間には統計学的有意差 ($p < 0.05$) を認めた。HR 減少時の平均体血圧 (以下, MAP) 低下は氷冷液 10 ml で最も著しく、平均 7.4% の下降を示した。また、HR 減少時の拡張期圧の低下は収縮期圧の下降よりも著明であった。なお、37°C 液 10 ml の投与中及び投与後、軽度の SAP 上昇を認めたのみであった (Fig. 2)。

3.3 PAP の変化

PAP は SAP と同様に、冷却液注入中、対照値より上昇し、HR 減少時には主に拡張期圧が低下し、HR 回復過程で対照値より再び上昇した (Table 3)。HR 減少時の平均肺動脈圧 (以下, MPAP) の低下程度は、冷却液の温度及び量依存の傾向を認め、氷冷液 10 ml においては平均 6.4% の下降を示した。一方、37°C 液 10 ml における PAP は、注入中及び注入後に一過性の軽

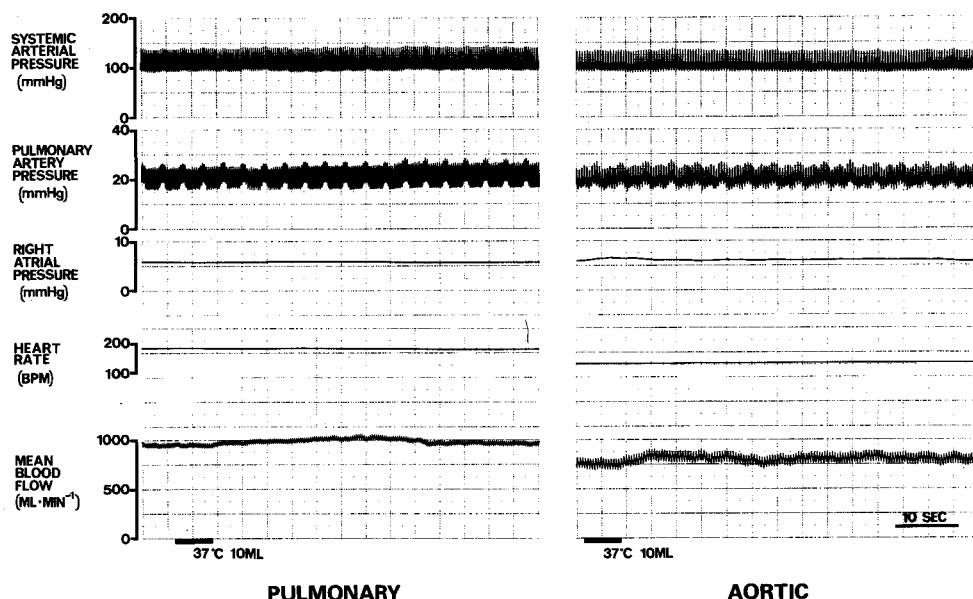


Fig. 2 Representative polygraph tracings of systemic arterial pressure, pulmonary artery pressure, right atrial pressure, heart rate, and mean blood flow of the main pulmonary artery or ascending aorta after 10 ml 37°C injectate (5% dextrose). Only slight increases in those pressures and mean blood flow are observed following the injection of a warm injectate.

Table 3 Changes of pulmonary artery pressure ($n=60$).

Injectate (5% dextrose)			Control	Injection	Slowing of HR	Recovery of HR
Iced	10 ml	S	28.9±0.7	30.0±0.7*	28.8±0.7	31.0±0.8*
		D	14.5±0.4	14.6±0.4	12.8±0.4*	15.4±0.5*
		M	19.3±0.5	19.7±0.5*	18.1±0.4*	20.6±0.5*
	5 ml	S	29.1±0.7	30.0±0.7*	29.1±0.7	30.3±0.7*
		D	14.8±0.5	14.8±0.5	13.8±0.5*	15.3±0.5*
		M	19.5±0.5	19.9±0.5*	18.9±0.5*	20.2±0.5*
	3 ml	S	29.8±0.7	30.6±0.7*	29.7±0.7	30.6±0.7*
		D	14.8±0.4	15.0±0.4*	14.2±0.4*†	15.1±0.5*
		M	19.8±0.5	20.1±0.5*	19.3±0.4*	20.2±0.5*
RT	10 ml	S	29.0±0.7	30.2±0.7*	29.3±0.7*	30.5±0.7*
		D	14.3±0.5	14.4±0.5*	13.7±0.5*	15.0±0.5*
		M	19.1±0.5	19.6±0.5*	18.9±0.5*	20.1±0.5*

Values are mean±SEM (mmHg).

n=total number of injections (three times in each dog).

S=systolic; D=diastolic; M=mean.

* $p < 0.01$ vs Control.

† $p < 0.05$ vs Control.

‡ $p < 0.05$ vs Iced 10 ml.

度上昇を示したのみであった (Fig. 2).

3.4 RAP の変化

RAP は冷却液注入中及び HR 減少時に軽度上昇し, HR 回復時には対照値に戻った (Table 4). 冷却液注入中及び HR 減少時の RAP は対照値より統計学的に有意な上昇を示したものの, その上昇程度は極めて僅かで, しかも冷却液の温度及び容量による反応に差異を

認めなかった.

3.5 PBF 及び ABF の変化

冷却液注入時における PBF の典型的な変化を Fig. 3 に示す. HR 減少時に著明な PBF の減少を認め, その減少程度は注入液の量及び温度に依存する傾向がうかがえる. 雑種成犬 7 頭における種々の冷却液注入時の PBF 及び ABF の変化の平均値を Table 5 に, 対照値

Table 4 Changes of mean right atrial pressure ($n=60$).

Injectate (5% dextrose)	Control	Injection	Slowing of HR	Recovery of HR
Iced 10 ml	5.6 ± 0.2	$5.9 \pm 0.2^*$	$6.0 \pm 0.2^*$	5.6 ± 0.2
Iced 5 ml	5.6 ± 0.2	$5.7 \pm 0.2^*$	$5.8 \pm 0.2^*$	5.6 ± 0.2
Iced 3 ml	5.7 ± 0.2	$5.9 \pm 0.2^*$	$5.9 \pm 0.2^*$	5.7 ± 0.2
RT 10 ml	5.5 ± 0.2	$5.9 \pm 0.2^*$	$5.8 \pm 0.2^*$	5.5 ± 0.2

Values are mean \pm SEM (mmHg).

n =total number of injections (three times in each dog).

* $p < 0.01$ vs Control.

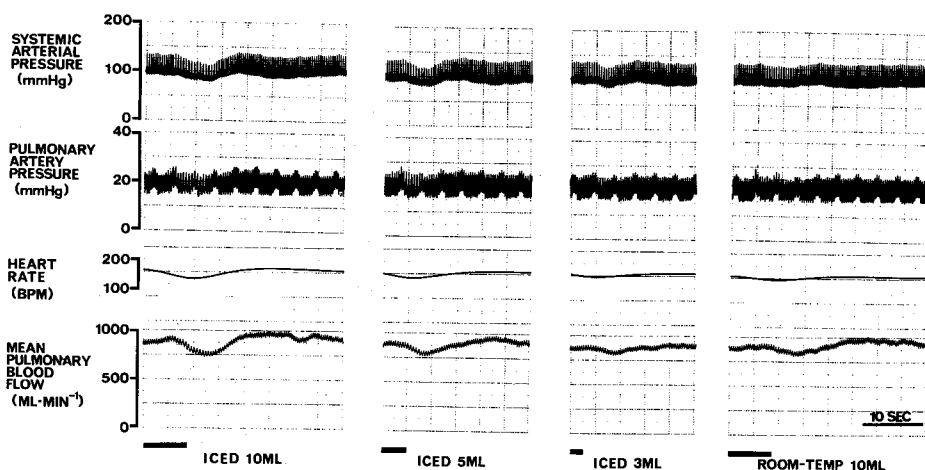


Fig. 3 Typical polygraph tracings of systemic arterial pressure, pulmonary artery pressure, heart rate, and pulmonary blood flow after 10, 5, 3 ml iced, and 10 ml room temperature injectates (5% dextrose). Note the amount of "negative heat" of the injectate-dependent decrease in pulmonary blood flow during slowing of heart rate.

Table 5 Changes of pulmonary and aortic blood flow ($n=21$).

	Injectate (5% dextrose)	Control	Injection	Slowing of HR	Recovery of HR
Pulmonary Blood Flow	Iced 10 ml	915 ± 36	$936 \pm 38^*$	$825 \pm 43^*$	$993 \pm 37^*$
	Iced 5 ml	923 ± 36	$932 \pm 36^*$	$866 \pm 40^*$	$965 \pm 34^*$
	Iced 3 ml	917 ± 35	$928 \pm 35^*$	$885 \pm 37^*$	$944 \pm 36^*$
	RT 10 ml	913 ± 38	$936 \pm 39^*$	$869 \pm 39^*$	$1005 \pm 37^*$
Aortic Blood Flow	Iced 10 ml	924 ± 45	$942 \pm 43^*$	$862 \pm 45^*$	$1030 \pm 48^*$
	Iced 5 ml	927 ± 47	$935 \pm 46^*$	$877 \pm 46^*$	$973 \pm 46^*$
	Iced 3 ml	930 ± 46	$945 \pm 47^*$	$897 \pm 46^*$	$961 \pm 46^*$
	RT 10 ml	924 ± 46	$942 \pm 45^*$	914 ± 45	$1002 \pm 47^*$

Values are mean \pm SEM (ml/min).

n =total number of injections (three times in each dog).

* $p < 0.01$ vs Control.

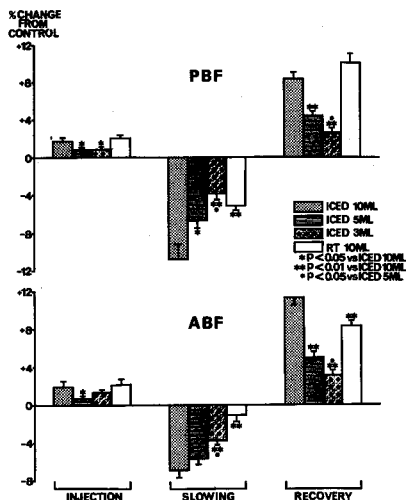


Fig. 4 Percentage changes of PBF (pulmonary blood flow) and ABF (aortic blood flow) from control (preinjection) values during injection, slowing of HR (heart rate), and recovery of HR after 3-10 ml iced and 10 ml RT (room temperature) injectates (5% dextrose). Columns represent mean values, and vertical bars indicate SEM. Note a pronounced decrease in blood flow associated with slowing of HR in the quantity of injectate's "negative heat" dependent manner.

よりの%変化率をFig. 4に示した。両者とも冷却液注入時に軽度増加し、HR減少時に著減し、HR回復時に再び対照値より増加した。この様な三相性の血流変化は氷冷液 10 ml 注入時に最も著しく、HR減少時のPBFは10.8%、ABFは7.9%の減少を示し、これらの血流変化率には注入液の温度及び量による差異を認めた(Fig. 4)。また、Fig. 5には氷冷液 10 ml 注入時の平均血流及び一回拍出量の変化を示したが、HR減少時の著明な血流減少においては極めて僅かの一回拍出量の増加しか認められなかった。なお、37℃液 10 ml 注入においては、軽度の血流増加を認めたのみであった(Fig. 2)。

3-6 SA node region の心筋温度変化

Fig. 1に示したごとく、SA node region の心筋温度低下とほぼ平行した HR の減少が認められる。雑種成犬 10 頭において氷冷液 10 ml、RT 液 10 ml、及び 37℃液 10 ml 注入時の SA node region の心筋温度の低下と HR の減少との関係を示したのが Fig. 6である。各温度の注入液投与時における SA node region の心筋温度と HR の対照値よりの最大変化値を各々 X 軸及び Y 軸にプロットした。両者間には強い相関関係を認め、回帰直線 $Y = 6.58 - 2.07X$ 、相関係数 0.969 ($p <$

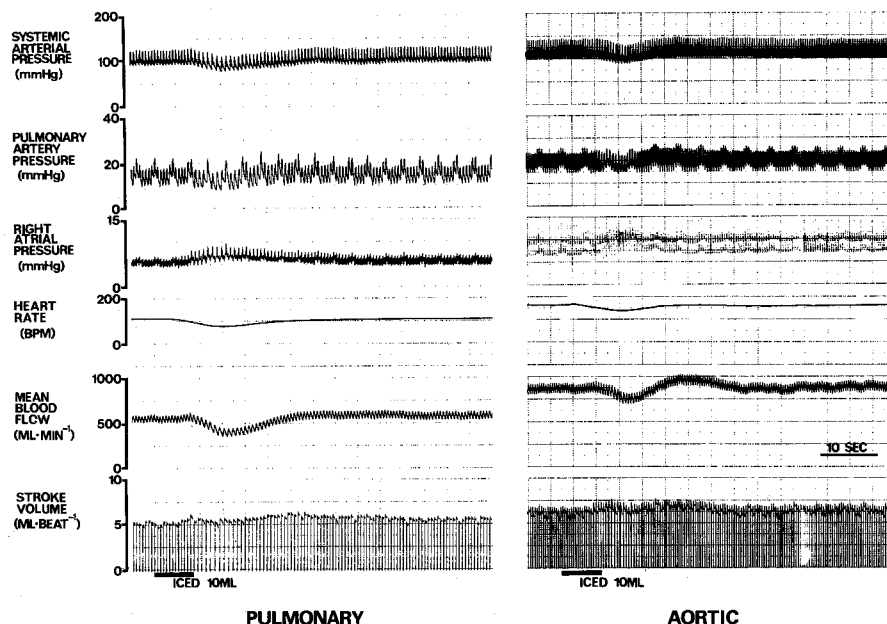


Fig. 5 Typical polygraph tracings of systemic arterial pressure, pulmonary artery pressure, right atrial pressure, heart rate, mean blood flow of the main pulmonary artery and the ascending aorta, and right and left ventricular stroke volume after 10 ml iced injectate (5% dextrose). Note a relatively limited ability of the heart to increase stroke volume in the face of heart rate slowing induced by cold injectate.

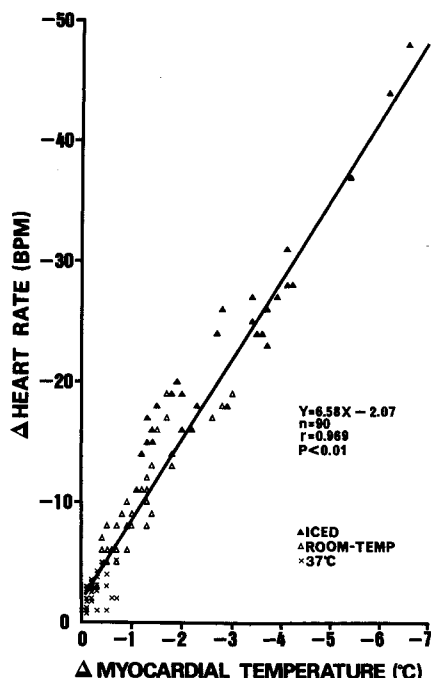


Fig. 6 Scatter diagram showing line of regression of maximal falls in myocardial temperature of the sinoatrial node region and maximal decreases in heart rate measured simultaneously after 10 ml iced, room temperature, and 37°C injectates (5% dextrose). A good correlation are obtained between the two variables, with falls in myocardial temperature plotted on the abscissa, and decreases in heart rate plotted on the ordinate.

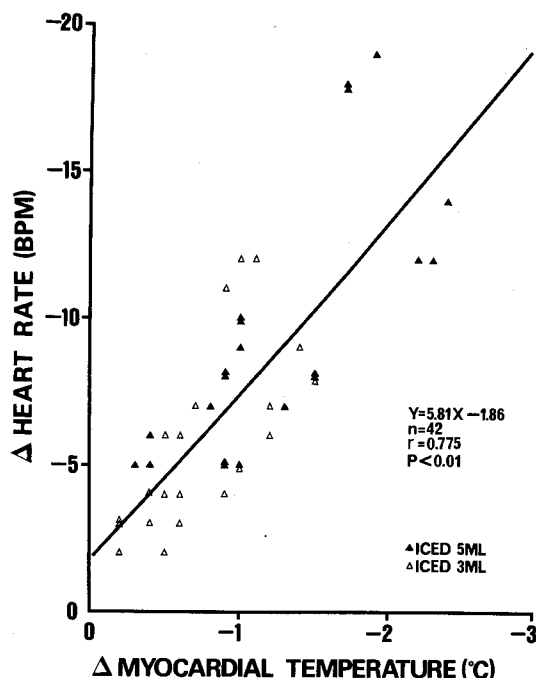


Fig. 7 Scatter diagram showing regression line of maximal falls in myocardial temperature of the sinoatrial node region and maximal reductions in heart rate measured simultaneously after 5 ml and 3 ml of iced injectates (5% dextrose). A good relationship are obtained between the two variables, with falls in myocardial temperature plotted on the abscissa, and decreases in heart rate plotted on the ordinate.

Table 6 Changes of heart rate with 10 ml iced injectate (5% dextrose) before and after parasympathectomy.

	Intact (n=60)	Parasympathectomy		
		Vagotomy (n=36)		Atropine (0.5 mg/kg, n=21)
		Right	Bilateral	
Control	151 ± 3	151 ± 1	152 ± 1	145 ± 5
Maximal Changes	130 ± 3*	131 ± 1*	131 ± 1*	127 ± 5*
% Changes of Control	86.0 ± 0.6	86.4 ± 0.9	86.1 ± 0.8	87.2 ± 1.6

Values are mean ± SEM (bpm).

n = total number of injections (three times is each dog).

*p < 0.01 vs Control.

0.01)を得た。同様に Fig. 7 に示したごとく、氷冷液 5 ml 及び 3 ml 注入時にも SA node region の心筋温度低下と HR 減少との間には相関関係 ($Y = 5.81 - 1.86$, $r = 0.775$, $p < 0.01$) が認められた。

3.7 副交感神経遮断の効果

3.7.1 頸部迷走神経遮断の効果

右迷走神経及び両側同神経切断直後、HR と PAP は一過性の著明な増加を示したものの、まもなくほぼ切断前値に戻った。SAP は右及び両側迷走神経切断直後より著明に上昇し、その後徐々に低下し安定したが、切断前より高値であった。一方、RAP は切断前後において殆ど変化しなかった。

Table 7 Hemodynamic changes with 10 ml iced injectate (5% dextrose) after vagotomy (n=36).

	Variables	Control	Injection	Slowing of HR	Recovery of HR
Right Vagotomy	S	171 ±1	176 ±1*	167 ±2*	180 ±2*
	SAP D	115 ±3	116 ±3 ⁺	109 ±3*	121 ±3*
	M	134 ±2	136 ±2*	128 ±2*	140 ±2*
	S	29.0±1.0	29.9±0.9*	30.1±0.9*	31.4±1.0*
	PAP D	13.6±0.5	13.8±0.5 ⁺	12.7±0.5*	14.7±0.5*
	M	18.6±0.5	19.1±0.5*	18.5±0.5	20.2±0.6*
	RAP M	5.4±0.3	5.5±0.3*	5.7±0.4*	5.4±0.3
	S	176 ±2	180 ±2*	172 ±2*	184 ±2*
	SAP D	122 ±3	122 ±3	115 ±3*	126 ±3*
Bilateral Vagotomy	M	140 ±2	142 ±2*	134 ±2*	145 ±2*
	S	30.1±0.9	31.3±1.0*	31.1±0.9*	33.2±1.0*
	PAP D	15.2±0.9	15.4±0.9*	14.4±0.9*	16.8±1.0*
	M	20.2±0.8	20.7±0.8*	19.9±0.8	22.2±0.9*
	RAP M	5.9±0.5	6.0±0.6 ⁺	6.3±0.6*	5.9±0.5

Values are mean±SEM (mmHg).

n=total number of injections (three times in each dog).

S=systolic; D=diastolic; M=mean.

* p<0.01 vs Control.

⁺ p<0.05 vs Control.

Table 6に示したごとく、右迷走神経及び両側同神経切断後における氷冷液 10 ml 注入時の HR 減少は切断前と同程度であった。HR 減少時の SAP 及び PAP の変化程度は、切断前と比較して軽度となったが、RAP の上昇度は切断前とはほぼ同程度であった (Table 7)。

3・7・2 アトロピン静脈内投与の効果

アトロピン 0.5 mg/kg 静注直後、一過性の SAP, PAP, HR の増加を認めたが、その後まもなく投与前値に戻った。また、RAP はアトロピンの投与にて殆ど変化しなかった。

アトロピン投与前後における氷冷液 10 ml 注入時の HR 減少程度には差を認めず (Table 6)、アトロピン投与後における HR 減少時の SAP 及び PAP の変化程度は軽微となった。一方、RAP の上昇程度はアトロピン投与前後に差を認めなかった (Table 8)。

3・8 心臓交感神経遮断の効果

心臓交感神経遮断後、HR, SAP, PBF, 及び ABF は著明に低下し、PAP 及び RAP は上昇し、有意な循環変化を認めた (Table 9~12)。このため交感神経遮断前と遮断後の反応を比較するため、氷冷液 10 ml 注入時の循環変化を対照値からの変化率で比較した。

3・8・1 両側星状神経節切除の効果

氷冷液 10 ml 注入時の HR 減少は、両側星状神経節

Table 8 Hemodynamic changes with 10 ml iced injectate (5% dextrose) after atropine (0.5 mg/kg, n=21).

Variables	Control	Injection	Slowing of HR	Recovery of HR
S	146 ±5	152 ±5*	143 ±5*	153 ±5*
SAP D	93 ±5	95 ±5*	88 ±5*	97 ±5*
M	110 ±5	114 ±5*	106 ±5*	115 ±5*
S	28.4±0.8	29.6±0.9*	29.2±0.9*	31.0±1.0*
PAP D	14.2±0.6	14.4±0.7	13.5±0.5*	15.3±0.8*
M	18.9±0.6	19.5±0.6*	18.7±0.5	20.5±0.8*
RAP M	6.0±0.3	6.2±0.3*	6.4±0.3*	6.0±0.3

Values are mean±SEM (mmHg).

n=total number of injections (three times in each dog).

S=systolic; D=diastolic; M=mean.

* p<0.01 vs Control.

切除前後とも平均 21 拍/分であった。%変化率で比較すると切除前の 15.2%に対し、切除後 19.7%と減少率が大きであった (Table 9)。HR 減少時の MAP 及び MPAP の低下率は、各々切除前 7.6%, 3.2%より切除後 11.0%, 8.5%と著明になった (Fig. 8)。また、氷冷液 10 ml 注入中及び HR 減少時の RAP の上昇率は、切除前に比べ切除後大きくなった。一方、HR 減少時の PBF 及び ABF は両側星状神経節切除後、著明な低下

Table 9 Changes of heart rate with 10 ml iced injectate (5% dextrose) before and after sympathéctomy.

	Stellate Ganglionectomy (n=24)		Propranolol (1mg/kg, n=36)	
	before	after	before	after
Control	147 ±4	108 ±3 ⁺	149 ±4	114 ±2 ⁺
Maximal Changes	126 ±5*	87 ±3**	127 ±4*	92 ±1**
% Changes of Control	84.8±1.1	80.3±0.8*	85.1±0.8	81.4±0.8*

Values are mean±SEM (bpm).

n=total number of injections (three times in each dog).

* p<0.01 vs Control.

+ p<0.01 vs Before.

Table 10 Hemodynamic changes with 10 ml iced injectate (5% dextrose) before and after stellate ganglionectomy (n=24).

	Variables		Control	Injection	Slowing of HR	Recovery of HR	
Intact	SAP	S	144 ±4	152 ±5*	140 ±4*	152 ±5*	
		D	96 ±4	96 ±4	89 ±3*	100 ±4*	
		M	112 ±4	114 ±4*	105 ±4*	117 ±4*	
	PAP	S	24.9±1.4	26.6±1.4*	26.2±1.3*	27.1±1.4*	
		D	13.3±0.8	13.4±0.8	11.9±0.8*	13.7±0.8*	
		M	17.1±1.0	17.7±1.0*	16.6±1.0*	18.1±1.0*	
	RAP	M	5.9±0.3	6.1±0.4*	6.1±0.4*	5.9±0.3	
	Denervated	SAP	S	113 ±4‡	116 ±4*‡	105 ±4*‡	117 ±4*‡
			D	69 ±3‡	68 ±3*‡	60 ±3*‡	70 ±3*‡
M			83 ±3‡	84 ±3*‡	74 ±3*‡	85 ±3*‡	
PAP		S	31.3±1.1‡	32.4±1.2*‡	30.8±1.2‡	33.2±1.3*‡	
		D	13.1±0.6	13.0±0.6	11.0±0.6*	13.5±0.6*	
		M	19.1±0.6	19.4±0.6*	17.5±0.5*	20.0±0.6*	
RAP		M	7.4±0.5‡	7.9±0.5‡	8.0±0.5*‡	7.4±0.5‡	

Values are mean±SEM (mmHg).

n=total number of injections (three times in each dog).

S=systolic; D=diastolic; M=mean.

* p<0.01 vs Control.

+ p<0.05 vs Control.

‡ p<0.01 vs Intact.

§ p<0.05 vs Intact.

Table 11 Hemodynamic changes with 10 ml iced injectate (5% dextrose) before and after propranolol (1 mg/kg, n=36).

	Variables		Control	Injection	Slowing of HR	Recovery of HR	
Intact	SAP	S	149 ±3	153 ±3*	145 ±3*	157 ±3*	
		D	99 ±2	100 ±2	92 ±2*	105 ±2*	
		M	116 ±2	117 ±2*	110 ±2*	122 ±2*	
	PAP	S	26.9±0.6	27.8±0.7*	26.9±0.6	28.9±0.7*	
		D	13.1±0.5	13.0±0.5	11.9±0.4*	13.8±0.6*	
		M	17.6±0.4	17.9±0.4*	16.9±0.3*	18.8±0.5*	
	RAP	M	5.8±0.3	6.3±0.3*	6.2±0.3*	5.8±0.3	
	Propranolol	SAP	S	126 ±3‡	127 ±3*‡	117 ±3*‡	131 ±3*‡
			D	84 ±2‡	83 ±2‡	73 ±2*‡	87 ±3*‡
M			98 ±3‡	98 ±3‡	88 ±3*‡	101 ±3*‡	
PAP		S	29.4±0.5‡	29.8±0.5‡	27.9±0.6*	30.6±0.6*	
		D	15.6±0.3‡	15.6±0.4*‡	13.6±0.4*‡	15.8±0.4‡	
		M	20.2±0.2‡	20.3±0.2‡	18.4±0.2*‡	20.9±0.2*‡	
RAP		M	7.0±0.4‡	7.7±0.4‡	8.1±0.4*‡	7.0±0.4‡	

Values are mean±SEM (mmHg).

n=total number of injections (three times in each dog).

S=systolic; D=diastolic; M=mean.

* p<0.01 vs Control.

+ p<0.05 vs Control.

‡ p<0.01 vs Intact.

§ p<0.05 vs Intact.

Table 12 Changes of pulmonary and aortic blood flow with 10 ml iced injectate (5% dextrose) before and after sympathectomy.

			Control	Injection	Slowing of HR	Recovery of HR
Stellate Ganglionectomy (n=24)	Pulmonary	before	1017±45	1048±46*	940±41*	1115±49*
		after	772±35‡	789±34*‡	713±39*‡	840±36*‡
	Aortic	before	1100±43	1123±41*	1061±35*	1210±44*
		after	781±50‡	797±47‡	724±50*‡	858±49*‡
Propranolol (n=24)	Pulmonary	before	869±39	892±42*	796±49*	942±39*
		after	577±36‡	583±37‡	503±43*‡	642±36*‡
	Aortic	before	940±39	954±35*	898±34*	1041±38*
		after	641±10‡	648±10‡	574±13*‡	695±10*‡

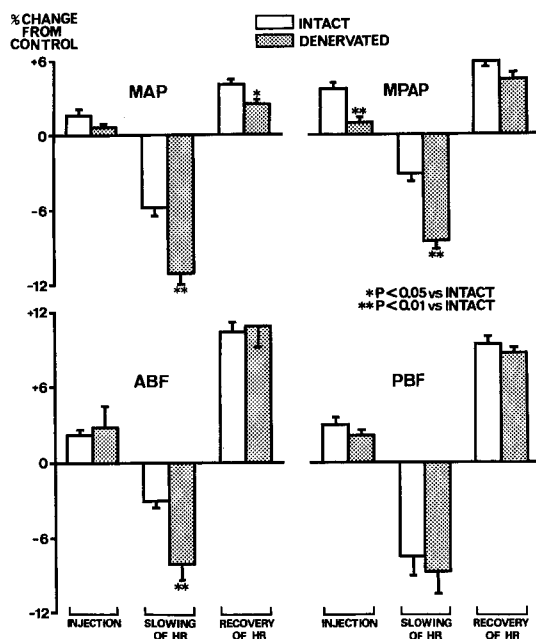
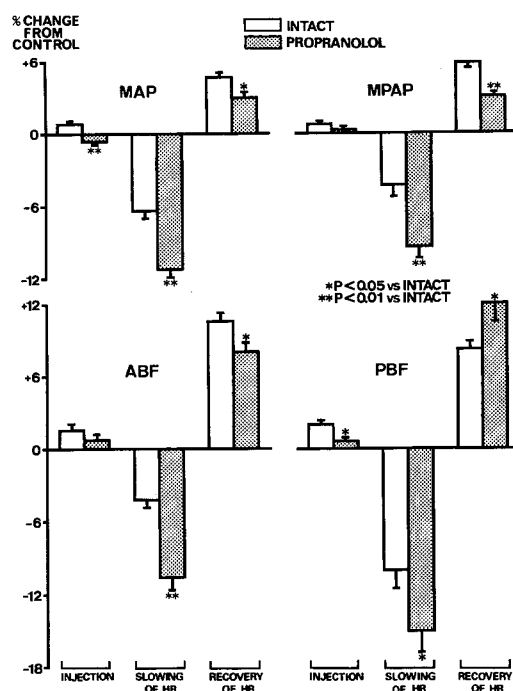
Values are mean±SEM (ml/min).

n=total number of injections (three times in each dog).

* p<0.01 vs Control.

+ p<0.05 vs Control.

‡ p<0.01 vs Before.

**Fig. 8** Percentage changes of MAP (mean systemic arterial pressure), MPAP (mean pulmonary artery pressure), ABF (aortic blood flow), and PBF (pulmonary blood flow) from control (preinjection) values during injection, slowing of HR (heart rate), and recovery of HR following administration of 10 ml iced injectate (5% dextrose) before (intact) and after bilateral stellate ganglionectomy (denervated). Columns and vertical bars represent mean values and SEM, respectively. Note a marked depressor response at slowing of HR after denervation.**Fig. 9** Percentage changes of MAP (mean systemic arterial pressure), MPAP (mean pulmonary artery pressure), ABF (aortic blood flow), and PBF (pulmonary blood flow) from control (preinjection) values during injection, slowing of HR (heart rate) following injection of 10 ml iced injectate (5% dextrose) before (intact) and after intravenous propranolol (1 mg/kg). Values are given as mean±SEM. A notable circulatory depressant effect associated with HR slowing after propranolol are observed.

を示し、切除後の ABF の減少率は切除前と比較し有意であった (Fig. 8).

3・8・2 プロプラノロール静脈内投与の効果

両側星状神経節切除後の反応とはほぼ同様な結果が得られた。氷冷液 10 ml 注入時の HR の減少率は、プロプラノロール投与前の 14.9% 減少に対し、投与後 18.6% 減少と、その差は有意であったが、HR の減少数は投与前後とも平均 22 拍/分であった (Table 9)。HR 減少時の MAP 及び MPAP の低下率はプロプラノロール投与後著明となり、投与前の 7.4% 及び 4.3% 低下より、投与後 11.2% 及び 9.4% の低下と有意な変化を認めた (Fig. 9)。また、氷冷液 10 ml 注入中及び HR 減少時の RAP の上昇率は有意に大となった。一方、HR 減少時の PBF 及び ABF の減少率は、投与前の 9.9% 及び 4.2% の減少より投与後の 15.0% 及び 10.7% の減少と、その差は有意であった (Fig. 9)。

4 考 察

4・1 冷却液注入時の HR 減少の機序

熱希釈法による心拍出量測定の際、冷却液注入時に一過性の HR 減少の発生する事を著者⁷⁾が症例報告して以来、Harris *et al.*⁸⁾ は多くの臨床経験より、このような現象が比較的希れでない事を示した。ところが、冷却液注入時の HR の減少の機序に関しては未だ不明な点が多く、洞房結節の直接冷却作用が HR 減少の一原因として強く疑われていたものの^{7,8)}、実際、冷却液注入時のごとく比較的短時間内に洞房結節の律動性を低下せしめる程の心筋温度低下の発生を実証した報告はなかった。一方、急速注入された冷却液による右心房内の急激な容量増加及び右心房壁ないし洞房結節に及ぼす圧力が、さらには迷走神経及び交感神経が、この冷却液注入時の HR 減少に、どの程度関与しているかを明らかにするため、今回の実験を行った。

洞房結節の内因性律動は高体温、甲状腺機能亢進状態で促進され、逆に低体温、甲状腺機能低下状態及び心筋虚血で減退するとされている²⁰⁻²²⁾。一方、洞房結節の外因性律動は自律神経に支配され、迷走神経は抑制効果を、交感神経は促進作用を有する^{20,21)}。临床上及び今回の実験で観察された冷却液注入時の HR は注入直後より減少し始め、かつ一過性である事、並びに冷却液注入時に明らかな心筋虚血の発生を認めなかった結果より、甲状腺機能低下及び心筋虚血が HR 減少の要因とは考え難い。また、冷却液注入時の HR 減少が迷走神経を介する反射も考え、同神経切断後の氷冷液 10 ml 注入時の HR 減少程度と切断前の反応を比較した

(Table 6)。HR 調節には右迷走神経の方が優位な作用を有するとの報告があるため^{23,24)}、まず右迷走神経切断後の反応を、次に左迷走神経を切断し両側切断後での反応をみた。ところが、右迷走神経切断後及び両側迷走神経切断後とも氷冷液 10 ml 注入時の HR 減少は切断前と同程度に認められ、またアトロピン静脈内投与後にも同様な結果 (Table 6) が得られ、冷却液注入時の HR 減少は迷走神経を介する反射でない事が判明した。

他方、心臓交感神経遮断後も氷冷液 10 ml 注入時の HR 減少は遮断前の 21~22 拍/分と全く同一で (Table 9)、交感神経の関与は否定的である。氷冷液 10 ml 注入時の HR 減少を対照値よりの % 変化率で比較すると、確かに交感神経遮断後の HR 減少程度が大である (Table 9)。これは交感神経遮断により、通常刺激を受けると頻脈や昇圧といった交感神経刺激効果を示す圧受容体^{25,26)}の活性が失われた結果とも推測される。つまり交感神経活動が抑制を受けない状況下では、右心房等に存在するとされている圧受容体は、容量負荷、心房筋の伸展刺激等により、交感神経刺激効果を示す。従って、冷却液注入時の HR 減少に対して圧受容体は、むしろ拮抗的に作用した可能性も推察できる。いずれにしても、冷却液注入時の RAP の上昇は極めて軽微であり、注入液の量による差異を認め得なかった (Table 4)。これは冷却液の注入速度が約 1.2~1.5 ml/秒と比較的緩徐で、かつ注入速度が注入液量間で差のなかった事、冷却液の急速投与が閉鎖腔ではなく血液の循環する右心房内であった事、さらには右心房筋の著明な伸展性に起因するとの推測が妥当であろう。

以上の考察より、冷却液注入時の HR 減少の主な原因として洞房結節の局所的低体温が有力視される。Fig. 1 に示したごとく、氷冷液 10 ml 注入直後より SA node region の心筋温度及び HR が低下し始め、ほぼ同時期に最大変化に達し、その後両者共に注入前値へ回復する時間的推移からみても、冷却液注入時及び注入後の HR は洞房結節の温度に強く依存して変化する事がうかがえる。しかも、今回の実験で得られた HR の減少と SA node region の心筋温度低下との強い相関関係 (Fig. 6, 7) は、HR の減少が洞房結節の直接冷却による事を実証したと言える。確かに、37℃ 液 10 ml 注入時にも僅かではあるが平均 3 拍/分の有意な HR の減少を認めており、これは主に対象とした雑種成犬内には食道温が 37℃ を越えたものが存在したためと考えられ、実際、SA node region の心筋温度測定中、10 頭中 7 頭の心筋温度は 37℃ 以上であった。また、37℃ 液

10 ml 注入の際のカテーテルからの熱喪失、及び注入時の SAP の上昇が頸動脈洞等を介した迷走神経反射によって多少なりとも HR の減少に関与した可能性は否めない。いずれにせよ今回の実験結果は、臨床上観察される冷却液注入時の HR 減少が洞房結節の局所冷却により惹起される事を明確にした。体温と心律動に関して、古くは Marshall²⁷⁾ がウサギの摘出心房筋を用い、低温下におけるペースメーカー細胞の律動性の低下、及び拡張期膜電位の低下、活動電位の持続時間延長などの電気生理学的変化を示している。本邦では須磨²⁸⁾ が洞房結節部位に心表面から直接冷却液の灌流装置を付着し冷却する事により頻脈を抑制できたと報告している。しかし、両実験とも *in vitro* 及び *in vivo* の差異はあるが、正に洞房結節を直接冷却した際の心律動低下であり、熱希釈法による心拍出量測定の際のごとき、インジケーターとして循環血液中に急速注入された冷却液が、右心房内の血液により熱希釈を受けながらもなお洞房結節の温度低下を招き得る事、加えて予想以上に洞房結節の温度感受性の高い事が今回の実験にて明らかにされた。

4.2 冷却液注入時の HR 減少に伴う循環変動及び自律神経の関与

SAP 及び PAP の三相性の変動 (Table 2, 3) は、PBF 及び ABF も同様な変化 (Table 5) を示した結果より、これらの圧変動は血流変化を反映したものである。つまり、冷却液注入時における一過性の SAP 及び PAP の上昇は急激な容量負荷による血流増加の結果であり、HR 減少時の一時的な SAP 及び PAP の低下は左心及び右心駆出血量の減少に基づく事が明らかとなった。実際、冷却液注入時及び HR 減少における RAP の上昇 (Table 4) は冷却液注入による急速な容量負荷、及び HR 減少時における一過性の右心駆出血量の減少に伴う右心静脈系での血液うっ滞によるものと推測され、しかも HR 回復過程での RAP の注入前値への速い回復は PBF の再増加によるもので、この静脈うっ滞が一過性である事を裏付けする。

心拍出量は HR と一回拍出量によって規定されるが、HR の調節には前述した内因性および外因性因子が与かり²⁰⁾、一方、一回拍出量は主に前負荷及び心筋収縮力の増加により増え、後負荷の増加により減少する。さらに前負荷及び後負荷は心収縮時の心筋線維の長さ依存し、後者は血圧にも規定される²⁰⁾。この様な規定因子の複雑な絡み合いにより、種々なる状況下において心循環系の適応及び代償機能の作動する事は当然考え得る所であるが、その代償機構にも限界がある様であ

る。すなわち、一規定因子の変化に対して他の因子がどの程度代償するかであり、今回認められた冷却液注入時の HR 減少に伴う血流減少は、心臓の一回拍出量増加機構の限界を示した (Fig. 5)。一般に、心拍出量の調節には一回拍出量の変化ではなく、主に HR の変化が関与するとされ^{20,29-33)}、HR 減少時に血流減少を認めた今回の実験結果と一致する。Lendrum *et al.*³⁴⁾ は等容収縮心にて HR 減少に伴い収縮期血圧の低下する事を示し、HR の重要性を強調している。ところが、今回の実験は等容収縮心とは異なり、冷却液注入時の急激な HR 減少、さらに冷却液注入による静脈還流の急増した際の心拍出量の変化を観察した。従来、急激な HR 減少時、しかも静脈還流の急増した状況下での心拍出量の変動を示した実験報告はない。心収縮力及び後負荷が一定と仮定すれば、HR 減少時の前負荷、つまり心収縮時の心筋線維の張力が増加するため、一回拍出量は増加し、HR 減少に伴う心拍出量の減少を少なくとも部分的には代償し得る事は容易に推測できる。しかし、冷却液注入時の HR 減少の際の心収縮力及び後負荷が不変であるとの保証もなく、しかも客観的かつ瞬時的な心収縮力及び後負荷測定法のない現在、想像の域を脱し得ない。いずれにせよ、冷却液注入時の HR 減少の際、心臓の一回拍出量増加代償機能には限界があり、実際に一過性の血流減少の発生し得る事を今回の実験で明らかにした。

ところで、心臓機能の調節において自律神経が重要な役割を果たしている事は周知の通りであり、迷走神経は心臓に対して負の変時及び変力作用を及ぼし、交感神経は全く逆の作用を示すとされる²⁰⁾。両者とも冷却液注入時の HR 減少には殆ど関与しなかったものの、迷走神経遮断後において HR 減少時の SAP 及び PAP の低下が軽微となり (Table 7, 8)、一方交感神経遮断状態での HR 減少時の SAP, PAP, PBF, 及び ABF の低下が著明となり、RAP の上昇率も著しくなった今回の結果 (Table 10~12) より、心臓交感神経抑制状態では、前述の一回拍出量の増加代償機構が著しく障害され、右心及び左心拍出量が強く HR に依存した状況下にある事が明白である。一回拍出量は交感神経活動に大きく左右され³⁵⁾、一回拍出量の主要な規定因子である心収縮力が両側星状神経節切除及びプロプラノロール投与にて低下するとの報告がある^{36,37)}。今回の実験で認められた心臓交感神経遮断後の心拍出量低下は正に心収縮力の著明な低下に起因するものであり、この様な状況下での冷却液注入時の HR 減少の際の著しい循環抑制は心筋収縮力低下による一回拍出量の増加代償

機能の減弱あるいは消失で説明され得る。

4.3 熱希釈法による心拍出量測定上の問題点

熱希釈法による心拍出量測定では、既知量の冷却液を右心房から注入し、それに伴う血液の温度変化を肺動脈に留置したサーミスターにより検出し、熱希釈曲線(温度-時間曲線)を描く事によって心拍出量(CO_{TD})を次式によって求める³⁾。

$$CO_{TD} = \frac{V_1 \times (T_B - T_i) \times S_1 \times C_1 \times 60}{S_B \times C_B \times \int_0^{\infty} \Delta T_B(t) dt}$$

ここで V_1 は注入冷却液の容量, T_B , T_i , S_B , S_1 , C_B , C_1 は各々血液及び冷却液の温度, 比重, 比熱であり, 心拍出量と熱希釈曲線下の面積 $\int_0^{\infty} \Delta T_B(t) dt$ は逆比例する。従って, 今回認められた冷却液注入後の右心駆出血液量, すなわち PBF の変動は, この熱希釈曲線下の面積を変え, 正確な心拍出量の算出を妨げ得る事が容易に推測され, 今後さらに定量的な検討が必要と思われる。通常, 熱希釈法のインジケーターとして 2~10 ml の氷冷液あるいは室温液が臨床上及び動物実験にて用いられている^{2-18,38,39)}。最近, 肺動脈の血液温度変化を感知するサーミスターの感受性が改善されて来ているものの, 一方では熱希釈曲線の S/N 比を高めるため, 多量かつ低温の冷却液が必要となる。ところが, 冷却液注入時の循環変動が注入液量かつ温度依存性に著明となった今回の結果は, むしろ心拍出量測定値の信頼度を低下せしめる可能性のある事を示した。

臨床上及び今回の実際に認められた冷却液注入時の HR 減少及びそれに伴う循環変動は, そもそも洞房結節の直接冷却作用が原因であるから, 正確な測定値を得るためには心拍出量測定時の密接な循環監視が必要であり, 冷却液注入時及び直後の循環変動を認めた際は, 冷却液注入カテーテルの位置を変えるなどの工夫が肝要と思われる。さらに, 交感神経遮断状態での冷却液注入に伴う著明な循環抑制を認めた今回の結果より, 交感神経を著しく抑制する麻酔状態及び虚血心並びに不全心での冷却液注入時の循環変化を今後検討する必要があると思われる。

5 結 論

熱希釈法による心拍出量測定時に発生する循環変動及びその機序を解明するため, 温度及び容量の異なる注入液(5%ブドウ糖溶液)の右心房内急速投与時の循環変化を観察した。また SA node region の心筋温度測定, 血流(PBF 及び ABF)測定を行い, さらに自律神経遮断後の反応をも検討し, 以下の成績を得た。

1) HR は冷却液注入後, 注入液の温度依存性に減少した。

2) HR の減少と SA node region の心筋温度低下との間には強い相関関係を認めた。

3) 副交感神経遮断及び心臓交感神経遮断後, 冷却液注入時の HR 減少は除神経前とほぼ同程度であった。

4) SAP 及び PAP は冷却液注入時軽度上昇, HR 減少時低下, HR 回復時再上昇と三相性の変化を示した。一方, RAP は冷却液注入時及び HR 減少時軽度上昇した。

5) PBF 及び ABF も, SAP 及び PAP と同様に三相性の変化を示した。

6) 交感神経遮断後, HR 減少時の循環抑制が著明となった。

これらの結果より, 冷却液注入時の HR 減少は主に冷却液による洞房結節の直接冷却作用によるものであり, 右心房壁ないし洞房結節に及ぼす圧力及び自律神経の関与は殆どない。むしろ自律神経活動は冷却液注入時の HR 減少に伴う循環変化を修飾し, 特に交感神経遮断状態では HR 減少時の循環抑制が著明となり得る。冷却液注入時及び注入後の HR の減少に伴う PBF の変動は, 熱希釈法による心拍出量測定値に影響し得る事が示唆され, 今後さらに定量的な検討が必要と思われる。

謝 辞

稿を終るにあたり, 終始御親切な御指導と御校閲を賜りました札幌医科大学麻酔学講座, 高橋長雄教授に深謝致します。また, 研究に際して御指導を頂いた札幌医科大学麻酔学講座, 並木昭義助教授及び御協力頂いた教室員各位に深謝致します。

本論文の要旨の一部は, 第 33 回日本麻酔学会総会(1986 年, 4 月, 京都)において発表した。

文 献

1. Fegler, G.: Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q. J. Exp. Physiol.* **39**, 153-164 (1954).
2. Weisel, R. D., Vito, L., Dennis, R. C., Berger, R. L. and Hechtman, H. B.: Clinical applications of thermodilution cardiac output determinations. *Am. J. Surg.* **129**, 449-454 (1975).
3. Ganz, W., Donoso, R., Marcus, H. S., Forrester,

- J. S. and Swan, H. J. C.: A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am. J. Cardiol.* **27**, 392-396 (1971).
4. Branthwaite, M. A. and Bradley, R. D.: Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. *J. Appl. Physiol.* **24**, 434-438 (1968).
5. Buchbinder, N. and Ganz, W.: Hemodynamic monitoring: Invasive techniques. *Anesthesiology* **45**, 146-155 (1976).
6. Colgan, F. J. and Stewart, S.: An assessment of cardiac output by thermodilution in infants and children following cardiac surgery. *Crit. Care Med.* **5**, 220-225 (1977).
7. Nishikawa, T. and Dohi, S.: Slowing of heart rate during cardiac output measurement by thermodilution. *Anesthesiology* **57**, 538-539 (1982).
8. Harris, A. P., Miller, C. F., Beattie, C., Rosenfeld, G. I. and Rogers, M. C.: The slowing of sinus rhythm during thermodilution cardiac output determination and the effect of altering injectate temperature. *Anesthesiology* **63**, 540-541 (1985).
9. Todd, M. M.: Atrial fibrillation induced by the right atrial injection of cold fluids during thermodilution cardiac output determination: A case report. *Anesthesiology* **59**, 253-255 (1983).
10. Weisel, R. D., Berger, R. L. and Hechtman, H. B.: Measurement of cardiac output by thermodilution. *New Engl. J. Med.* **292**, 682-684 (1975).
11. Armengol, J., Man, G. C. W., Balsys, A. J. and Wells, A. L.: Effects of the respiratory cycle on cardiac output measurements: Reproducibility of data enhanced by timing the thermodilution injections in dogs. *Crit. Care Med.* **9**, 852-854 (1981).
12. Snyder, J. V. and Powner, D. J.: Effects of mechanical ventilation on the measurement of cardiac output by thermodilution. *Crit. Care Med.* **10**, 677-682 (1982).
13. Nelson, L. D. and Houtchens, B. A.: Automatic vs manual injections for thermodilution cardiac output determinations. *Crit. Care Med.* **10**, 190-192 (1982).
14. Wetzel, R. C. and Latson, T. W.: Major errors in thermodilution cardiac output measurement during rapid volume infusion. *Anesthesiology* **62**, 684-687 (1985).
15. Evonuk, E., Imig, C. J., Greenfield, W. and Eckstein, J. W.: Cardiac output measured by thermal dilution of room temperature injectate. *J. Appl. Physiol.* **16**, 271-275 (1961).
16. Fronek, A. and Ganz, V.: Measurement of flow in single blood vessels including cardiac output by local thermodilution. *Circ. Res.* **8**, 175-182 (1960).
17. Pace, N. L.: A critique of flow-directed pulmonary arterial catheterization. *Anesthesiology* **47**, 455-465 (1977).
18. Pearl, R. G., Rosenthal, M. H., Nielson, L., Ashton, J. P. A. and Brown, Jr., B. W.: Effect of injectate volume and temperature on thermodilution cardiac output determination. *Anesthesiology* **64**, 798-801 (1986).
19. Elkayam, U., Berkley, R., Azen, S., Weber, L., Geva, B. and Henry, W. L.: Cardiac output by thermodilution technique: Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically ill patient. *Chest* **84**, 418-422 (1983).
20. Braunwald, E.: Regulation of the circulation. *New Engl. J. Med.* **290**, 1124-1129 (1974).
21. Smith, J. J. and Kampine, J. P.: *Circulatory Physiology—the Essentials*. 82-83. Williams & Wilkins, Baltimore and London (1980).
22. Clements, Jr., S. D. and Hurst, J. W.: Diagnostic value of electrocardiographic abnormalities observed in subjects accidentally exposed to cold. *Am. J. Cardiol.* **29**, 729-734 (1972).
23. Hondeghem, L. M., Mouton, E., Stassen, T. and Geest, H. D.: Additive effects of acetylcholine released by vagal nerve stimulation on atrial rate. *J. Appl. Physiol.* **38**, 108-113 (1975).
24. Irisawa, H., Caldwell, W. M. and Wilson, M. F.: Neural regulation of atrioventricular conduction. *Jpn. J. Physiol.* **22**, 15-25 (1971).
25. Linden, R. J.: Reflexes from receptors in the heart. *Cardiology* **61** (Suppl. 1), 7-30 (1976).
26. Kollai, M., Koizumi, K., Yamashita, H. and Brooks, C. M.: Study of cardiac sympathetic and vagal efferent activity during reflex responses produced by stretch of the atria. *Brain Res.* **150**, 519-532 (1978).
27. Marshall, J. M.: Effects of low temperature on transmembrane potentials of single fibers of the rabbit atrium. *Circ. Res.* **5**, 664-669 (1957).
28. 須磨幸蔵, 藤森義蔵, 三井利夫, 堀 原一, 浅野猷一, 戸川達男: Double pulses stimulation および洞結節冷却法による心拍数の制御. *医用電子と生体工学* **3**, 59-62 (1965).
29. Rushmer, R. F.: Constancy of stroke volume in ventricular responses to exertion. *Am. J. Physiol.* **196**, 745-750 (1959).

30. Franklin, D. L., Ellis, R. M. and Rushmer, R. F.: Aortic blood flow in dogs during treadmill exercise. *J. Appl. Physiol.* **14**, 809-812 (1959).
 31. Bristow, J. D., Ferguson, R. E., Mintz, F. and Rapaport, E.: The influence of heart rate on left ventricular volume in dogs. *J. Clin. Invest.* **42**, 649-655 (1963).
 32. Wang, Y., Marshall, R. J. and Shepherd, J. T.: Stroke volume in the dog during graded exercise. *Circ. Res.* **8**, 558-563 (1960).
 33. Cowley, A. W. and Guyton, A. C.: Heart rate as a determinant of cardiac output in dogs with arteriovenous fistula. *Am. J. Cardiol.* **28**, 321-325 (1971).
 34. Lendrum, B., Feinberg, H., Boyd, E. and Katz, L. N.: Rhythm effects on contractility of the beating isovolumic left ventricle. *Am. J. Physiol.* **199**, 1115-1120 (1960).
 35. Bishop, V. S. and Horwitz, L. D.: Effects of altered autonomic control on left ventricular function in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* **221**, 1278-1282 (1971).
 36. Schwartz, P. J. and Stone, H. L.: Effects of unilateral stellectomy upon cardiac performance during exercise in dogs. *Circ. Res.* **44**, 637-645 (1979).
 37. Nayler, W. G., Chipperfield, D. and Lowe, T. E.: The negative inotropic effect of adrenergic beta-receptor blocking drugs on human heart muscle. *Cardiovasc. Res.* **3**, 30-36 (1969).
 38. English, J. B., Hodges, M. R., Sentker, C., Johansen, R. and Stanley, T. H.: Comparison of aortic pulse-wave contour analysis and thermodilution methods of measuring cardiac output during anesthesia in the dog. *Anesthesiology* **52**, 56-61 (1980).
 39. Mihm, F. G., Feeley, T. W., Rosenthal, M. H. and Lewis, F.: Measurement of extravascular lung water in dogs using the thermal-green indicator dilution method. *Anesthesiology* **57**, 116-122 (1982).
-
- 別刷請求先:
(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学麻酔学講座 西川俊昭